MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr OMNARIS®
(ciclésonide en vaporisateur nasal)

dose calibrée de 50 mcg

Corticostéroïde pour administration nasale

Date de révision :
janvier 2, 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 160828

Takeda Canada Inc.
Oakville, Ontario
L6M 4X8
www.takedacanada.com

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 9
SURDOSAGE 10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 12

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 13

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 13
ESSAIS CLINIQUES 14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 16
TOXICOLOGIE 19
RÉFÉRENCES 23

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 24

OMNARIS®
(ciclésonide en vaporisateur nasal)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Nasale	Vaporisateur / 50 mcg par pulvérisation	*Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

OMNARIS® (ciclésonide en vaporisateur nasal) est indiqué pour :

- le traitement de la rhinite allergique saisonnière, y compris le rhume des foins, et de la rhinite allergique perannuelle chez l'adulte et chez les adolescents âges de 12 ans et plus.

Gériatrie (> 65 ans)
En tout, 31 patients âgés de 65 ans ou plus (tranche d'âge de 65 à 75 ans) ont été traités à OMNARIS® à raison de 200 mcg par jour pendant une période allant jusqu'à 1 an. Le type d'effets indésirables signalés chez cette population et leur incidence étaient similaires à ceux observés chez des patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité que certains patients plus âgés manifestent une plus grande sensibilité. Les données disponibles sur OMNARIS® indiquent qu'aucun ajustement posologique du médicament n'est justifié chez les patients âgés.

Pédiatrie
OMNARIS® n'est pas approuvé actuellement pour traiter les patients âgés de moins de 12 ans. En tout, 91 patients âgés de 12 à 17 ans ont été traités à OMNARIS® pendant une période allant jusqu'à 1 an. Aucune différence n'a été observée en ce qui a trait au taux d'effets indésirables ou à leur incidence.

CONTRE-INDICATIONS

- OMNARIS® est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'un de ses ingrédients. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section de la monographie de produit intitulée FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- OMNARIS® doit être administré avec précaution, le cas échéant, chez les patients présentant une infection tuberculeuse active ou quiescente des voies respiratoires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogenèse et mutagenèse
Voir la section intitulée TOXICOLOGIE.

Immunitaire
Les patients qui prennent des immunosuppresseurs sont plus susceptibles de contracter une infection que les personnes en santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent évoluer de façon plus grave ou même mortelle chez les enfants ou les adultes qui prennent des corticostéroïdes. On doit veiller avec soin à ce que les enfants et les adultes vulnérables qui n'ont pas contracté ces maladies n'y soient pas exposés. On ignore comment la dose de corticostéroïdes administrée, la voie d'administration et la durée d'administration influent sur le risque de contracter une infection disséminée. On ignore également dans quelle mesure la maladie sous-jacente et (ou) le traitement antérieur par des corticostéroïdes contribuent à ce risque. Si le patient est exposé à la varicelle, un traitement préventif par injection d'immunoglobulines antivaricelle-zona peut être indiqué. S'il est exposé à la rougeole, un traitement préventif par injection intramusculaire d'immunoglobulines polyvalentes peut être indiqué. Si le patient contracte la varicelle, un traitement par des agents antiviraux peut être envisagé.

En raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies, les patients qui ont été récemment atteints d'un ulcère de la cloison des fosses nasales ou qui viennent de subir une intervention chirurgicale ou un traumatisme au nez ne doivent pas utiliser un corticostéroïde administré par voie nasale avant que la plaie soit cicatrisée.

Infection
Dans le cadre d'études cliniques au cours desquelles des corticostéroïdes ont été administrés par voie intranasale, de rares cas d'infection à *Candida albicans* localisée dans le nez et le pharynx ont été signalés.

Lorsqu'une telle infection se développe, un traitement local approprié et l'arrêt du traitement par le corticostéroïde administré par voie intranasale peuvent se révéler nécessaires. Par conséquent, les patients qui utilisent un corticostéroïde administré par voie intranasale pendant plusieurs mois ou plus longtemps doivent faire l'objet d'un examen périodique visant à déceler la présence d'une infection à *Candida* ou d'autres signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale.

OMNARIS® doit être administré avec précaution, le cas échéant, chez les patients qui sont atteints d'une infection fongique ou bactérienne localisée ou générale qui n'a pas été traitée, d'une infection virale ou parasitaire générale ou d'herpès oculaire.

Effets généraux
Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité immédiates ou un drematite de contact peuvent se manifester après l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale. De rares cas de respiration sifflante, de perforation de la cloison des fosses nasales, de cataractes, de

glaucome et d'augmentation de la pression intra-oculaire ont été signalés à la suite de l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale. Le risque de glaucome a été évalué en mesurant la pression intra-oculaire chez 390 patients adolescents ou adultes recevant un traitement à OMNARIS® à raison de 200 mcg par jour pendant un maximum de 52 semaines. Au cours de cet essai, aucune variation importante de la pression intra-oculaire n'a été observée entre les patients traités à OMNARIS® et ceux recevant un placebo. En outre, pendant cette étude de 52 semaines menée auprès de 577 patients au cours de laquelle des évaluations ophtalmologiques approfondies ont été effectuées, y compris une évaluation de la formation de cataractes réalisée au moyen d'une lampe à fente, aucune différence significative n'a été notée entre les patients prenant 200 mcg de OMNARIS® et ceux recevant un placebo.

Bien que les doses recommandées de OMNARIS® entraînent peu d'effets généraux, ceux-ci sont probablement liés à la dose. Par conséquent, on doit éviter d'administrer des doses de OMNARIS® plus élevées que celles recommandées. Lorsque des doses excessives de corticostéroïdes sont administrées, des effets généraux comme l'hypercorticisme et la suppression surrénalienne peuvent se manifester. Dans ce cas, le traitement à OMNARIS® doit être interrompu lentement, conformément aux méthodes acceptées de cessation de la corticothérapie par voie orale.

Les médecins doivent surveiller de près la croissance des enfants et des adolescents qui prennent des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration, et soupeser les avantages de la corticothérapie par rapport à la possibilité d'un arrêt de croissance en présence d'un ralentissement apparent de la croissance du patient. Afin de minimiser les effets généraux des corticostéroïdes administrés par voie intranasale, la posologie de chaque patient doit être établie de façon à ce qu'il reçoive la dose efficace la plus faible possible.

Passage de la corticothérapie générale à la corticothérapie topique

Le passage d'une corticothérapie générale à une corticothérapie topique peut s'accompagner de signes d'insuffisance surrénale. De plus, certains patients peuvent manifester des symptômes de sevrage des corticostéroïdes, comme des douleurs articulaires et (ou) musculaires, de la lassitude et de la dépression. Les patients qui ont déjà reçu une corticothérapie générale pendant une période prolongée et qui passent à une corticothérapie topique doivent être surveillés attentivement afin de déceler tout signe d'insuffisance surrénale aiguë en réponse au stress. Dans le cas des patients atteints d'asthme ou d'autres affections cliniques nécessitant une corticothérapie générale prolongée, la diminution rapide de la posologie du corticostéroïde peut exacerber gravement leurs symptômes.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'administration de OMNARIS® durant la grossesse n'a pas fait l'objet d'études convenables ni bien contrôlées. Comme les autres corticostéroïdes, le ciclésonide ne doit être administré à la femme enceinte que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par la mère, le fœtus ou le nourrisson. Les enfants nés de mères ayant reçu des corticostéroïdes pendant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe d'insuffisance surrénale.

Au cours des essais cliniques, le niveau d'exposition chez la femme enceinte était très limité : il s'agissait uniquement de cas individuels.

Femmes qui allaitent : On ignore si le ciclésonide est excrété dans le lait maternel. Comme les autres corticostéroïdes, OMNARIS® ne doit être administré à la femme qui allaite que si les avantages escomptés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par la mère ou le nourrisson.

Pédiatrie : OMNARIS®n'est pas approuvé actuellement pour traiter les patients âgés de moins de 12 ans. En tout, 91 patients âgés de 12 à 17 ans ont été traités à OMNARIS® pendant une période allant jusqu'à 1 an. Aucune différence n'a été observée en ce qui a trait au taux d'effets indésirables ou à leur incidence.

Gériatrie (> 65 ans) : En tout, 31 patients âgés de plus de 65 ans (tranche d'âge de 65 à 75 ans) ont été traités à OMNARIS® à raison de 200 mcg par jour pendant une période allant jusqu'à 1 an. Le type d'effets indésirables signalés chez cette population et leur incidence étaient similaires à ceux observés chez les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité que certains patients plus âgés manifestent une plus grande sensibilité. Les données disponibles sur OMNARIS® indiquent qu'aucun ajustement posologique du médicament n'est justifié chez les patients âgés.

Surveillance et essais de laboratoire

Comme dans le cas de tout traitement prolongé, les patients qui utilisent OMNARIS® pendant plusieurs mois ou plus longtemps doivent faire l'objet d'un examen périodique pour déceler toute modification possible de la muqueuse nasale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Au cours des études cliniques contrôlées, 2 013 patients âgés de 12 ans et plus ont reçu un traitement à OMNARIS®. Dans le cadre des études menées sur de 2 à 6 semaines, 677 patients ont été traités à OMNARIS® à raison de 200 mcg par jour, et dans une étude d'une durée allant jusqu'à 1 an, 441 patients ont reçu OMNARIS® à raison de 200 mcg par jour. L'incidence globale des effets indésirables chez les patients traités à OMNARIS® était comparable à celle observée chez les patients recevant le placebo. Pendant les essais cliniques, environ 2 % des patients traités à OMNARIS® à raison de 200 mcg ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables, un pourcentage similaire à celui noté chez les patients recevant le placebo.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables, évalués par l'investigateur comme étant probablement ou certainement liés au traitement, dont l'incidence était égale ou supérieure à 1 % dans les essais cliniques d'une durée de 2 à 6 semaines.

Tableau 1 : Effets indésirables fréquents[1] (de 1 à 10 %) observés dans les essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 à 6 semaines menés auprès de patients âgés de 12 ans et plus atteints de rhinite allergique saisonnière ou perannuelle

Effet indésirable	OMNARIS® 200 mcg n = 677 (%)	Placebo n = 674 (%)
Épistaxis[2]	2,7	2,1
Irritation des voies nasales[3]	2,4	2,2
Céphalées	1,3	0,7

[1]Effets indésirables fréquents évalués par l'investigateur comme étant probablement ou certainement liés au traitement.
[2]Épistaxis (p. ex., hémorragie visible, mucus teinté de sang et petites tâches de sang).
[3]L'irritation des voies nasales comprend l'inconfort nasal.

Au cours d'un essai d'innocuité à long terme d'une durée de 52 semaines mené auprès de 663 patients adolescents et adultes (227 de sexe masculin et 436 de sexe féminin) atteints de rhinite allergique perannuelle, le profil d'effets indésirables pendant la période de traitement était similaire à celui observé dans les essais de plus courte durée. Le tableau 2 présente les effets indésirables observés qui étaient considérés comme probablement ou certainement liés à OMNARIS® et dont l'incidence était égale ou supérieure à 1 %. Aucun patient n'a présenté de perforation de la cloison des fosses nasales ni d'ulcère nasal pendant l'administration prolongée de OMNARIS® et aucun signe de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien n'a été observé au cours de cette étude.

Tableau 2 : Effets indésirables fréquents[1] (de 1 à 10 %) observés dans une étude de 52 semaines menée auprès de patients adultes et adolescents atteints de rhinite allergique perannuelle

Effet indésirable	OMNARIS® 200 mcg n = 441 (%)	Placebo n = 222 (%)
Épistaxis[2]	8,4	6,3
Irritation des voies nasales[3]	4,3	3,6
Céphalées	1,6	0,5

[1]Effets indésirables fréquents évalués par l'investigateur comme étant probablement ou certainement liés au traitement.
[2]Épistaxis (p. ex., hémorragie visible, mucus teinté de sang et petites tâches de sang).
[3]L'irritation des voies nasales comprend l'inconfort nasal.

Les effets indésirables peu courants suivants (évalués par l'investigateur comme étant peut-être liés au traitement) ont été signalés dans les essais cliniques contrôlés d'une durée de 2 à

52 semaines menés auprès de patients âgés de 12 ans et plus atteints de rhinite allergique saisonnière ou perannuelle et traités à OMNARIS® à raison de 200 mcg :

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques (≥ 0.1% - < 1%)

Gastro-intestinal : xérostomie (0,2 %), dyspepsie (0,2 %)
Infections : candidoses (0,2 %), rhinite (0,2 %)
Résultats des analyses : résultats anormaux des épreuves de laboratoire, sans autre indication (0,2 %), augmentation du nombre de globules blancs (0,3 %)
Système nerveux : dysgueusie (0,2 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sécheresse du nez (0,4 %), douleur pharyngo-laryngienne (0,4 %), rhinorrhée* (0,3 %), trouble de la cloison des fosses nasales (0,2 %), irritation de la gorge* (0,2 %)
**effet s'étant manifesté à une fréquence inférieure ou égale à celle observée chez les patients recevant le placebo*

Populations particulières
L'incidence des effets indésirables ne différait pas de façon sensible selon l'âge, le sexe ou la race.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux
L'examen du pourcentage de patients présentant des valeurs normales au début de l'étude et des valeurs supérieures ou inférieures aux limites normales à la fin du traitement n'a montré aucune tendance en ce qui a trait aux variations des valeurs hématologiques et biochimiques (voir, ci-dessus, la section intitulée *Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques*.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu
Les données *in vitro* indiquent que le cytochrome P450 3A4 est la principale enzyme qui intervient dans le métabolisme du métabolite actif du ciclésonide (M1) chez l'humain.

Selon les résultats d'études *in vitro* menées sur des microsomes hépatiques humains, le métabolite actif (M1) n'inhibe ni n'induit de façon importante le métabolisme d'autres médicaments. Selon les résultats d'études *in vitro* menées sur des hépatocytes humains, le ciclésonide et le M1 n'ont aucun effet notable sur l'induction des principaux isoenzymes du cytochrome P450. Des études *in vitro* ont également démontré que la warfarine ou l'acide salicylique n'influaient pas sur la liaison des protéines plasmatiques du désisobutyryl-ciclésonide, ce qui indique que les interactions médicamenteuses dues à la liaison protéique sont peu probables.

Les taux sériques de ciclésonide et de son métabolite actif M1 sont négligeables à la suite de l'administration de ciclésonide en vaporisateur nasal. Par conséquent, le risque d'interactions pertinentes sur le plan clinique avec d'autres médicaments est très faible. Cependant, l'administration simultanée d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (p. ex., des

inhibiteurs de la protéase pour le traitement des infections par le VIH, comme le ritonavir ou le nelfinavir) doit être envisagée avec prudence en raison d'une possible augmentation des taux du métabolite actif M1 dans la circulation générale.

Interactions médicament-médicament
Une étude sur les interactions médicamenteuses entre le ciclésonide pour inhalation buccale et l'érythromycine administrée par voie orale, un substrat et un inhibiteur peu puissant du cytochrome P 450 3A4, n'a révélé aucun effet important sur la pharmacocinétique du métabolite M1 et de l'érythromycine. Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée à l'état d'équilibre entre le ciclésonide pour inhalation buccale et le kétoconazole administré par voie orale, un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4, l'exposition du métabolite actif M1 a augmenté environ 3,5 fois, tandis que les taux de ciclésonide sont demeurés stables. En raison de la faible exposition générale du ciclésonide administré par voie intranasale comparativement à celle du ciclésonide pour inhalation buccale, OMNARIS® ne devrait être associé à aucune interaction médicamenteuse pertinente sur le plan clinique, sauf avec les inhibiteurs très puissants du cytochrome P450 3A4.

Interactions médicament-aliment
Les effets du ciclésonide sur les aliments n'ont pas été établis. Les corticostéroïdes administrés par voie intranasale sont peu susceptibles d'interagir avec les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale
Les effets du ciclésonide sur les herbes médicinales n'ont pas été établis.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire
Les effets du ciclésonide sur les analyses de laboratoire n'ont pas été établis. Les corticostéroïdes administrés par voie intranasale sont peu susceptibles d'interagir avec les analyses de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques
Contrairement aux effets thérapeutiques des décongestionnants, ceux des corticostéroïdes ne sont pas immédiats. Comme l'effet de OMNARIS® dépend de son administration régulière, on doit conseiller aux patients de prendre leurs pulvérisations nasales à intervalles réguliers et pas seulement au besoin, comme dans le cas des autres vaporisateurs nasaux.

Posologie recommandée et modification posologique
Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus : La dose de OMNARIS® recommandée est de 200 mcg par jour administrés en deux pulvérisations (50 mcg par pulvérisation) dans chaque narine une fois par jour.
La dose quotidienne maximale totale ne doit pas dépasser 2 pulvérisations dans chaque narine (200 mcg par jour).

Dose oubliée
Il est très important d'utiliser OMNARIS® régulièrement. Si le patient oublie une dose, il doit prendre la prochaine dose au moment habituel et ne pas excéder la dose quotidienne prescrite.

Administration

Avant la première utilisation, il faut agiter doucement le flacon de OMNARIS® et déclencher la pompe en l'activant 8 fois. Si le médicament n'est pas utilisé pendant 4 jours consécutifs ou plus, il faut agiter doucement le flacon et redéclencher la pompe en l'activant 1 fois ou jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse. Après l'utilisation quotidienne, il est recommandé d'essuyer l'embout de l'applicateur avec un linge propre. Il est également recommandé de nettoyer l'applicateur chaque semaine à l'eau tiède et de redéclencher la pompe en l'activant 1 fois où jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse.

OMNARIS® libère 50 mcg de ciclésonide par pulvérisation. Chaque flacon de OMNARIS® contient 120 pulvérisations prémesurées disponibles après le déclenchement initial de la pompe. Le flacon doit être jeté après l'administration des 120 pulvérisations suivant le déclenchement initial de la pompe car la quantité de ciclésonide libérée par pulvérisation après la 120^{e} risque d'être considérablement moins élevée que la dose recommandée. Le flacon doit être jeté si plus de 4 mois se sont écoulés depuis qu'il a été retiré du sachet en papier d'aluminium.

Ne pas vaporiser dans les yeux.

SURDOSAGE

Comme le vaporisateur OMNARIS® de 120 pulvérisations ne contient qu'environ 9,6 mg de ciclésonide, l'éventualité d'un surdosage grave avec cette forme posologique est peu probable. Une dose unique de ciclésonide allant jusqu'à 10 mg administrée par voie orale à des volontaires en santé a été bien tolérée et les taux de cortisol sérique sont restés quasiment stables, comparativement au placebo. Compte tenu de la faible disponibilité générale du ciclésonide administré par voie intranasale ou orale, il est peu probable que OMNARIS® entraîne des effets généraux à la suite d'un surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ciclésonide est un promédicament qui a une faible affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et qui est inactif sur le plan pharmacologique. Après l'administration par voie intranasale, le ciclésonide est converti par les estérases, des enzymes présentes dans la muqueuse nasale, en son métabolite pharmacologiquement actif, 21 des-méthylpropionyl-ciclésonide (des-CIC, M1). Le métabolite M1 exerce une puissante activité anti-inflammatoire et il a une affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes 120 fois plus élevée que celle de la molécule mère et 12 fois plus élevée que celle de la dexaméthasone.

Le principal mode d'action des corticostéroïdes dans le traitement de la rhinite allergique réside dans leurs caractéristiques anti-inflammatoires. Il a été démontré que les corticostéroïdes exercent un large éventail d'effets sur plusieurs types de cellules (p. ex., mastocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (p. ex., histamine, eicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) qui jouent un rôle dans l'inflammation allergique. Les

propriétés anti-inflammatoires du ciclésonide et du métabolite M1 ont été démontrées dans le cadre de plusieurs études *in vitro* et *in vivo*, y compris dans des expériences utilisant un modèle cobaye de rhinite allergique et plusieurs analyses effectuées sur des cultures primaires de cellules épithéliales nasales humaines, de cellules bronchiques et de cellules musculaires lisses (voir la section intitulée PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Pharmacodynamique

Le ciclésonide est un glucocorticostéroïde topique administré sous forme de suspension hypotonique unique ayant des propriétés inflammatoires locales à des doses exerçant une action générale minimale. Les effets du ciclésonide en vaporisateur nasal sur l'axe HHS (hypothalamo-hypophyso-surrénalien) ont été étudiés dans le cadre de plusieurs essais cliniques de phase III d'une durée maximale de 1 an et aucun effet appréciable du ciclésonide administré par voie intranasale n'a été observé sur les taux de cortisol sérique ou urinaire (voir la section intitulée PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Ces résultats pharmacodynamiques concordent avec la biodisponibilité générale négligeable du ciclésonide administré par voie intranasale.

Pharmacocinétique

Absorption : Le ciclésonide et le désisobutyryl-ciclésonide (le métabolite M1) ont une biodisponibilité orale négligeable (de moins de 1 % dans chaque cas) en raison d'une faible absorption gastro-intestinale et d'un métabolisme de premier passage élevé. L'administration par voie intranasale de doses recommandées de ciclésonide chez des adultes et des enfants entraîne des concentrations sériques négligeables de ciclésonide et de son métabolite actif (M1), comme le montre une épreuve bioanalytique sensible dont la limite de quantification inférieure est de 25 pg/mL et de 10 pg/mL dans le cas du ciclésonide et du métabolite M1, respectivement. En raison des concentrations sériques négligeables consécutives à l'administration de ciclésonide par voie intranasale, aucun calcul pharmacocinétique n'a pu être effectué.

Distribution : Les volumes de distribution du ciclésonide et de son métabolite M1 après l'administration par voie intraveineuse étaient d'environ 2,9 L/kg et 12,1 L/kg, respectivement. Le pourcentage moyen de ciclésonide et de son métabolite actif M1 se liant aux protéines plasmatiques humaines était, dans chaque cas, égal ou supérieur à 99 %. Seul le médicament non lié qui passe dans la circulation générale (environ 1 %) peut entraîner d'autres effets pharmacodynamiques généraux. Le métabolite M1 ne se lie pas de façon importante à la transcortine humaine.

Métabolisme : Le ciclésonide administré par voie intranasale est principalement hydrolysé en son métabolite biologiquement actif, M1, par les estérases présents dans la muqueuse nasale (surtout par les carboxylestérases et les cholinestérases). Le métabolite M1 est métabolisé dans le foie en métabolites inactifs, principalement par l'isoenzyme CYP 3A4. En outre, des conjugués inactifs des esters d'acides gras du métabolite M1 ont été décelés *in vitro* dans les cellules épithéliales nasales humaines pendant une période maximale de 24 heures, ce qui crée un dépôt réversible de métabolite M1 résultant de l'hydrolyse graduelle par les lipases.

Excrétion : Après l'administration par voie orale et intraveineuse, le ciclésonide est éliminé essentiellement par les fèces (66 %), ce qui indique que l'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination.

Populations particulières et états pathologiques

Les propriétés pharmacocinétiques du ciclésonide administré par voie intranasale n'ont pas été évaluées chez les sous-populations de patients, les concentrations sanguines étant insuffisantes pour permettre d'effectuer les calculs pharmacocinétiques nécessaires. Cependant, les caractéristiques pharmacocinétiques du métabolite M1 à la suite de l'inhalation du ciclésonide n'étaient pas influencées sensiblement par les divers attributs des patients comme le poids corporel, l'âge avancé, la race, le sexe ou l'insuffisance hépatique. Aucune étude n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale car l'excrétion rénale du métabolite M1 constitue une voie d'élimination peu importante (≤ 20 %). Comme l'exposition générale du ciclésonide administré par voie intranasale est beaucoup plus faible que celle du ciclésonide pour inhalation buccale, il est peu probable que ces populations particulières qui prennent du ciclésonide par voie intranasale présentent des variations pharmacocinétiques importantes sur le plan clinique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30°C). Ne pas congeler. Agiter doucement.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le ciclésonide en vaporisateur nasal est emballé dans un sachet inviolable en papier d'aluminium qui prévient l'absorption d'oxygène. De plus, la surenveloppe contient un sachet renfermant des billes de poudre de fer ou de zéolite qui absorbent l'oxygène atmosphérique. OMNARIS® doit être conservé dans le sachet en papier d'aluminium jusqu'à sa première utilisation. Il doit être jeté 4 mois après avoir été retiré du sachet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OMNARIS® est une préparation pulvérisable, inodore, en vaporisateur à pompe manuelle contenant des doses prémesurées d'une suspension aqueuse hypotonique de ciclésonide. OMNARIS® contient également de l'EDTA de disodium, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la cellulose microcristalline et de la carboxyméthylcellulose sodique, du sorbate de potassium et de l'eau purifiée. De l'acide chlorhydrique peut être ajouté pour cibler un pH de 4,5.

OMNARIS® est contenu dans un flacon en verre ambré, lequel est contenu dans un manchon de protection en plastique et un emballage moulant. Le produit est administré par voie nasale au moyen d'une pompe doseuse manuelle. OMNARIS® libère 120 pulvérisations prémesurées après le déclenchement initial de la pompe et son poids de remplissage net est de 12,5 g. Le flacon de OMNARIS® contient une quantité excédentaire du produit afin de permettre le déclenchement de la pompe. Le flacon doit être jeté après l'administration de 120 pulvérisations suivant le déclenchement initial de la pompe car la quantité de ciclésonide libérée par pulvérisation après la 120^{e} risque d'être considérablement moins élevée que la dose recommandée. Chaque pulvérisation procure une dose de 50 mcg de ciclésonide au patient.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

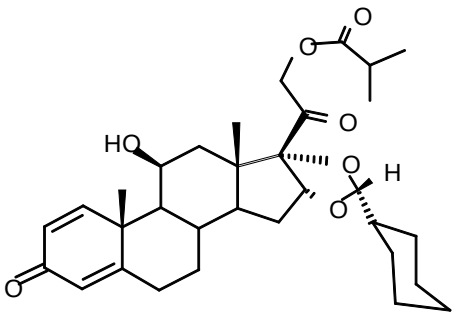
Nom propre : ciclésonide

Nom chimique : [11 bêta, 16 alpha (R)]-16, 17-[(Cyclohexylméthylène)-bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-méthyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-diène-3,20-dione

Formule moléculaire : $C_{32}H_{44}O_7$

Masse moléculaire : 540,7 g/mol

Formule développée :



Aspect physique : Poudre blanche à blanc jaunâtre

Solubilité : 0,2 mg/L dans l'eau (à la température ambiante);
soluble dans l'éthanol, l'acétone, le dichlorométhane et le chloroforme.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie de l'étude

L'efficacité et l'innocuité de OMNARIS® (ciclésonide en vaporisateur nasal) chez les adolescents et les adultes âgés de 12 ans et plus atteints de rhinite allergique saisonnière (RAS) ou perannuelle (RAP) ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques à double insu contrôlés par placebo d'une durée maximale de 1 an. Au cours de ces études, le nombre de patients traités à OMNARIS® était de 2 013 (737 de sexe masculin et 1 276 de sexe féminin) et il comprenait 158 patients adolescents. L'âge des patients variait de 12 à 75 ans et l'âge médian était de 36 ans. Dans tous les groupes de traitement, la majorité des patients étaient de race blanche. Toutes les études comprenaient des groupes de patients recevant une dose uniquotidienne de 200 mcg de ciclésonide ou un placebo.

Dans ces essais, on évaluait le score total des symptômes nasaux, y compris l'écoulement nasal, les démangeaisons nasales, les éternuements et la congestion nasale, sur une échelle de 0 à 12.

Résultats des essais

Efficacité dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez les adolescents et les adultes :

L'efficacité d'une dose uniquotidienne de 200 mcg de OMNARIS® a été évaluée dans deux études de base, soit une étude de 4 semaines menée auprès de patients atteints de RAS et une étude de 6 semaines menée auprès de patients atteints de RAP. Le paramètre d'évaluation primaire de ces études était la variation du score total des symptômes nasaux (STSN) évaluée par les patients par rapport aux valeurs de départ, comparativement à celle évaluée par les patients recevant le placebo. Les variations du STSN par rapport aux valeurs de départ, observées pendant les principales périodes d'évaluation de l'efficacité du traitement d'une durée de 14 et de 42 jours dans le cadre des études de base menées auprès de patients âgés de 12 ans et plus atteints de RAS et de RAP, sont présentées dans le tableau 3 et dans les figures 1 et 2 ci-dessous. Les scores des symptômes moyens au début de l'étude dans le cas de OMNARIS® et du placebo étaient de 8,96 et de 8,83 chez les patients atteins de RAS et de 7,59 et de 7,71 chez ceux atteints de RAP. Dans les deux études, les patients traités par une dose uniquotidienne de 200 mcg de OMNARIS® présentaient une nette diminution de leur score total des symptômes nasaux comparativement aux patients recevant le placebo, et cette amélioration du STSN se maintenait pendant tout l'intervalle posologique de 24 heures.

Tableau 3 : Variation moyenne du score total moyen des symptômes nasaux persistants (le matin et le soir) par rapport aux valeurs de départ observée dans le cadre des essais de base sur l'efficacité de OMNARIS®

Étude	Inclusion	Groupes de traitement / posologie (mcg)	N^bre de patients (PVT)	Durée de l'étude	Score total des symptômes nasaux (STSN)	
					Variation moyenne du score total des symptômes nasaux persistants (le matin et le soir) par rapport aux valeurs de départ, calculée selon la méthode des moindres carrées	Valeur de *p* comp. au placebo
1	Antécédents de RAS pendant un min. de 2 ans avant la saison couverte par l'étude.	CIC 200 mcg 1 f.p.j. PLACEBO	162 162	4 semaines[1]	- 2,40 - 1,50	$p < 0,001$
2	Antécédents de RAP pendant un min. de 2 ans avant le début de l'étude.	CIC 200 mcg 1 f.p.j. PLACEBO	232 229	6 semaines	- 2,51 - 1,89	$p < 0,001$

[1]Le paramètre d'évaluation primaire était la variation par rapport aux valeurs de départ au cours des deux premières semaines de la période de traitement.
CIC = ciclésonide

Figure 1 : Variation du score total moyen des symptômes nasaux persistants (le matin et le soir) par rapport aux valeurs de départ observée chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière

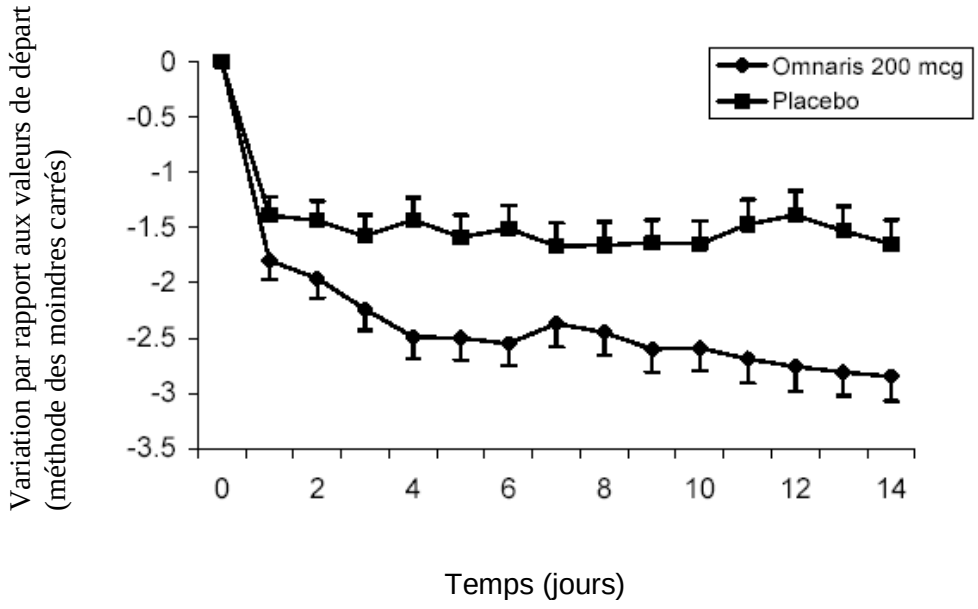
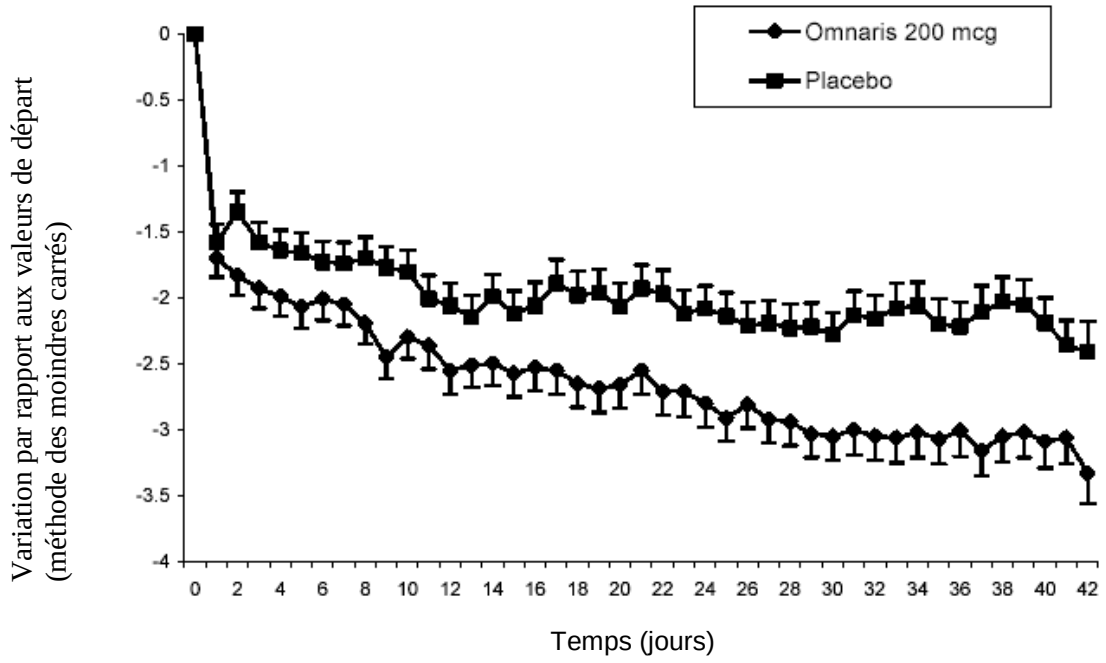


Figure 2 : Variation du score total moyen des symptômes nasaux persistants (le matin et le soir) par rapport aux valeurs de départ observée chez les patients atteints de rhinite allergique perannuelle



L'efficacité à long terme de OMNARIS® a été démontrée au cours d'une étude d'innocuité de 52 semaines. Pendant toute la durée de l'étude (du 2e au 365e jour), la diminution moyenne du STSN (symptômes persistants pendant 24 heures) par rapport aux valeurs de départ était plus importante dans le groupe traité à OMNARIS® que dans celui recevant le placebo ($p < 0,001$), et aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé.

En plus des deux études de base sur l'efficacité du médicament, deux études ont été menées par la Environmental Exposure Unit (EEU) auprès de patients atteints de RAS afin d'étudier la rapidité d'action de OMNARIS®. Au cours de la première étude de la EEU, on a noté, sur le plan statistique, une atténuation importante des symptômes nasaux moins de 1 heure après la première administration du ciclésonide en vaporisateur nasal. Dans le cadre d'une deuxième étude de la EEU menée auprès de patients atteints de rhinite allergique saisonnière, on a observé, sur le plan statistique, une nette atténuation des symptômes nasaux après 6 heures. Cependant, il n'a pas été possible de faire une deuxième observation significative sur le plan statistique permettant de confirmer la première.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique : L'administration de doses recommandées de ciclésonide en vaporisateur nasal entraîne des concentrations sériques négligeables de ciclésonide et de son métabolite actif

(M1), malgré le recours à une épreuve sensible dont la limite de quantification inférieure est de 25 pg/mL dans le cas du ciclésonide et de 10 pg/mL dans celui du métabolite M1. Par conséquent, il n'a pas été possible d'effectuer des calculs pharmacocinétiques pour cette forme posologique.

Les résultats des analyses effectuées sur des cultures primaires de cellules épithéliales nasales humaines (CENH), de cellules épithéliales bronchiques et de cellules musculaires lisses ont montré que le ciclésonide pénétrait rapidement dans les cellules, qu'il était converti en son métabolite actif M1 et qu'il avait une action anti-inflammatoire prolongée *in vitro*.

Au cours d'études effectuées sur des CENH, il a été démontré que le métabolite M1, actif sur le plan pharmacologique a la capacité d'entraîner la formation réversible d'acides gras conjugués (principalement des oléates) pouvant servir de réservoir et permet la libération lente du métabolite actif dans le tissu nasal. La rétention prolongée du métabolite M1 à des taux relativement stables pendant une période maximale de 24 heures a été démontrée. Ces propriétés contribuent à la rétention prolongée du métabolite M1 dans les cellules.

Pharmacodynamique : Les effets de OMNARIS® sur la fonction surrénalienne ont été évalués dans le cadre de plusieurs essais cliniques. Au cours d'une étude menée auprès de 40 volontaires adultes en santé et de 8 patients atteints de rhinite allergique saisonnière asymptomatique, aucune différence notable entre le groupe recevant le traitement actif et celui recevant le placebo n'a été observée en ce qui concerne les taux de cortisol plasmatique ou urinaire sur 24 heures après l'administration d'une dose quotidienne de 50 à 800 mcg de ciclésonide pendant 14 jours. Dans le cadre d'une étude d'innocuité de 1 an menée auprès de 174 patients traités par une dose uniquotidienne de 200 mcg de OMNARIS® et de 92 patients recevant un placebo chez qui des évaluations des taux de cortisol étaient effectuées, aucune différence importante n'a été notée entre le groupe traité par le ciclésonide et celui recevant le placebo en ce qui a trait aux taux de cortisol plasmatique matinal et de cortisol urinaire sur 24 heures.

Comme l'asthme et la rhinite allergique sont souvent des affections comorbides, l'utilisation concomitante de corticostéroïdes administrés par voie intranasale et de corticostéroïdes pour inhalation a fait l'objet d'études. Deux études pharmacodynamiques ont été menées auprès de patients atteints de rhinite allergique perannuelle afin d'évaluer l'effet de OMNARIS® sur la fonction surrénalienne lorsqu'il est associé à des produits contenant des corticostéroïdes pour inhalation. Dans le cadre de l'une de ces études, on a évalué l'ajout de OMNARIS® au dipropionate de béclométhasone pour inhalation en aérosol-doseur contenant des FHC (320 mcg 2 f.p.j.) chez 111 patients. Au cours de l'autre étude, on a évalué l'ajout de OMNARIS® au traitement associant le propionate de fluticasone pour inhalation et le salmétérol (500/50 mcg 2 f.p.j.) chez 150 patients. Un corticostéroïde pour inhalation buccale a été administré pendant une phase de pré-inclusion de dix jours, puis pendant toute la période de traitement de 43 jours. Les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir simultanément du ciclésonide (200 mcg par jour) ou un placebo en vaporisateur nasal à la fin de la phase de pré-inclusion. Comme mesure de contrôle positive le dernier jour du traitement, tous les patients ont reçu, par voie orale, une dose supplémentaire de 2 mg de dexaméthasone.

Les taux de cortisol urinaire et plasmatique sur 24 heures ont nettement diminué pendant la phase de pré-inclusion de dix jours en raison de la corticothérapie par inhalation. Après six semaines de traitement, il a été démontré que OMNARIS®, lorsqu'il est administré en même temps qu'une corticothérapie par inhalation, n'a aucun effet inhibiteur supplémentaire sur le cortisol plasmatique ou urinaire, comparativement au placebo. Dans les deux études, une suppression additionnelle du cortisol a été observée le dernier jour du traitement au moment de l'ajout de la dexaméthasone par voie orale, ce qui indique qu'une suppression supplémentaire de l'axe HHS est possible. Ces études montrent qu'il est peu probable que l'ajout de OMNARIS® influe sur l'axe HHS chez les patients recevant simultanément un corticostéroïde pour inhalation.

Pharmacologie animale

Le principal mode d'action des corticostéroïdes dans le traitement de la rhinite allergique réside dans leurs propriétés anti-inflammatoires. Les propriétés anti-inflammatoires du ciclésonide et du des-CIC (métabolite M1) ont été démontrées au cours de plusieurs expériences réalisées *in vitro* et *in vivo*. Dans un modèle cobaye de rhinite allergique, on a démontré que le traitement répété par le ciclésonide pouvait prévenir la réponse immédiate (augmentation de la résistance nasale) et la réponse tardive (influx de cellules inflammatoires) à la suite d'un test de provocation par allergène.

OMNARIS® est présenté sous forme de suspension hypotonique. Au cours d'une étude préclinique menée chez le lapin, on a observé un captage plus important du ciclésonide dans la muqueuse nasale, une concentration intracellulaire nettement plus élevée du métabolite M1 et une rétention plus longue du métabolite actif lorsqu'une suspension hypotonique de ciclésonide était administrée, comparativement à l'administration d'une préparation isotonique.

TOXICOLOGIE

Dans les études de toxicologie menées sur le ciclésonide, les effets généralement associés à l'administration de doses élevées de glucocorticoïdes ont été observés et aucun effet inattendu n'a été noté.

Toxicité aiguë

Des études sur la toxicité aiguë du ciclésonide administré par voie orale et intrapéritonéale ont été menées chez le rat et la souris. Les valeurs approximatives de la DL_{50} sont nettement plus élevées que les doses qui seraient administrées aux humains :

Tableau 4 : Valeurs de la DL_{50} observées dans les études sur la toxicité aiguë du ciclésonide administré par voie orale et intrapéritonéale

Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	DL_{50} (mg/kg)
Souris	Intrapéritonéale	0, 50, 100, 200	> 200
Souris	Orale	0, 2 000	> 2 000
Rat	Intrapéritonéale	0, 50, 100, 200	> 200
Rat	Orale	0, 2 000	> 2 000

Toxicité chronique

Dans toutes les études de toxicité, le ciclésonide était bien toléré par les animaux de toutes les espèces étudiées, les effets indésirables se limitant à ceux associés à l'activité des glucocorticoïdes, lesquels étaient entièrement ou partiellement réversibles après l'arrêt du traitement. Ces études n'ont révélé aucun effet clinique important sur les voies respiratoires.

Tableau 5 : Doses sans effet nocif observé (DSENO) établies dans les études sur la toxicité chronique du ciclésonide administré par voie intranasale

Espèce	Durée	Méthode d'administration	DSENO (µg/kg/jour)
Rat	4 semaines	Intranasale (suspension hypotonique)	429
Rat	4 semaines	Intranasale (suspension hypotonique)	429
Chien	4 semaines	Intranasale (suspension hypotonique)	480
Chien	6 mois	Intranasale (suspension hypotonique)	4 800 µg/corps/jour

Au cours des deux études menées sur le rat, une diminution du gain pondéral, de légères déviations des paramètres biochimiques cliniques et une diminution du poids du thymus reflétaient l'activité pharmacologique du ciclésonide. Tous ces effets étaient réversibles.

L'étude de 4 semaines menée chez le chien a révélé une diminution du gain pondéral, une élévation des paramètres biochimiques cliniques et un faible poids du thymus et des glandes surrénales correspondant à une atrophie de ces organes. Les amas lymphoïdes associés à la

muqueuse respiratoire avaient tendance à être plus petits. Tous les effets ont été attribués à l'activité glucocorticoïde du ciclésonide, et ils se sont révélés réversibles après la période sans traitement.

Au cours de l'étude de 6 mois menée chez le chien, les effets associés au médicament comprenaient une légère diminution du nombre de leucocytes et de lymphocytes, un faible poids des glandes surrénales, une atrophie du cortex surrénalien et du thymus ainsi qu'une atrophie du tissu lymphoïde associé aux muqueuses dans la muqueuse respiratoire de la cavité nasale. Tous ces effets étaient légers ou très légers, complètement réversibles après la période de rétablissement et considérés comme attribuables à l'activité glucocorticoïde du ciclésonide.

L'administration du ciclésonide par inhalation a été évaluée dans une série d'études d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez le rat et jusqu'à 12 mois chez le chien, et les doses sans effet nocif observé (DSENO) ont été établies.

Tableau 6 : Doses sans effet nocif observé (DSENO) établies dans les études sur la toxicité chronique du ciclésonide administré par inhalation

Espèce	Durée	Méthode d'administration	DSENO (µg/kg/jour)
Rat	4 semaines	Inhalateur de poudre sèche	50,5
Rat	4 semaines	Aérosol-doseur	Mâles : 50,3; femelles : 55,2
Rat	6 mois	Inhalateur de poudre sèche	Mâles : 44,5; femelles : 49,6
Chien	4 semaines	Inhalateur de poudre sèche	50
Chien	4 semaines	Aérosol-doseur	61
Chien	4 semaines	Aérosol-doseur	15 (dose la plus élevée étudiée)
Chien	13 semaines	Aérosol-doseur	53
Chien	12 mois	Inhalateur de poudre sèche	47

Chez le rat, on a observé des effets typiques et comparables à ceux des glucocorticoïdes qui étaient entièrement ou partiellement réversibles pendant les périodes de rétablissement : légère diminution du poids corporel, du poids de la rate et de celui du thymus, altérations mineures des taux d'érythrocytes et de lymphocytes, de la numération globulaire, des taux d'urée, de créatinine et de corticostérone sériques et de l'ionogramme urinaire, développement accru des structures alvéolaires dans la glande mammaire, atrophie des composantes lymphocytaires du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques et atrophie du cortex surrénalien.

Seuls des effets exagérés semblables à ceux des glucocorticoïdes, comme l'atrophie des composantes lymphocytaires du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques, la suppression du taux de cortisol sérique et l'atrophie du cortex surrénalien, ont aussi été observés chez le chien.

Les effets initiaux observés dans les études de toxicité, soit la diminution du gain pondéral, la déplétion du tissu lymphoïde, l'atrophie des glandes surrénales et, chez le rat, l'activation des paramètres érythrocytaires, sont le résultat d'une activité glucocorticoïde marquée qui démontre l'ensemble des actions reconnues des corticostéroïdes observées dans le cas d'autres glucocorticoïdes. Comme la conversion enzymatique de l'ester du ciclésonide en son métabolite

actif doit se faire et comme le ciclésonide et son métabolite ont un taux élevé de fixation aux protéines plasmatiques, les résultats indiquent que le ciclésonide peut être administré chez l'humain à des doses thérapeutiques qui ne devraient produire aucun effet local (voies respiratoires supérieures et inférieures, bouche, œsophage, estomac) ni général associé aux glucocorticoïdes.

Tolérance locale
Au cours d'une étude sur l'irritation primaire de l'œil, le ciclésonide en vaporisateur nasal administré à des concentrations de 25 et de 100 mcg par pulvérisation a été classé comme non irritant. La préparation contenue dans le vaporisateur nasal n'a montré aucun potentiel d'irritation primaire au cours d'une étude sur l'irritation intranasale chez le lapin.

Action mutagène
Les tests effectués *in vitro* sur la génotoxicité du ciclésonide se sont révélés négatifs :

- le test de Ames permettant de déceler les mutations génétiques dans les bactéries;
- le test HPRT permettant de déceler les mutations génétiques dans les bactéries;
- le test permettant de repérer les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et le test du micronoyau réalisé *in vitro* sur des cellules V79 de hamster chinois.

En outre, le test de Ames sur le ciclésonide racémique s'est également révélé négatif.

Quatre tests du micronoyau ont été effectués de façon indépendante, *in vivo*, chez la souris; ces tests portaient sur un éventail de doses de glucocorticoïdes, dont le ciclésonide, administrées par voie orale. Des doses-seuils ont été déterminées pour tous les tests effectués sur les glucocorticoïdes à une dose entraînant l'induction des micronoyaux *in vivo*. Cette induction des micronoyaux est bien connue dans la littérature. Une réponse positive à des doses élevées de glucocorticoïdes dans les tests du micronoyau *in vivo* n'indique pas un potentiel génotoxique.

Action carcinogène
Deux études ont été menées sur l'action carcinogène du ciclésonide, l'une chez la souris (étude de 2 ans, administration par gavage) et l'autre chez le rat (étude de 2 ans, administration par inhalation).

Dans l'étude menée chez la souris, les doses administrées par gavage étaient de 150, 450 et 900 mcg/kg/jour. Aucune tumeur maligne associée au composé n'a été signalée. Cependant, l'histologie du tube digestif a montré une très faible incidence de petits adénomes gastriques isolés et localisés (un mâle et trois femelles dans le groupe recevant une dose élevée, un mâle dans chacun des groupes recevant une faible dose et une dose moyenne). Les adénomes étaient petits, isolés et localisés et ils ont été observés occasionnellement à la fin de l'étude de 2 ans. Ils n'influaient pas sur le taux de survie et ils atteignaient le seuil de signification statistique uniquement dans le cadre d'une analyse des tendances effectuée chez les femelles recevant une dose élevée. On a également observé des modifications non néoplasiques consistant en une légère augmentation de l'incidence de modifications hyperplasiques dans l'épithélium de l'antre du pylore, principalement à la jonction avec le duodénum (surtout chez le mâle), et une

métaplasie pavimenteuse focale à la jonction de l'antre du pylore et du duodénum a été décelée chez les souris recevant 900 ou 450 mcg/kg/jour. Les adénomes gastriques bénins présents chez la souris ont été observés chez une seule espèce (souris), à un seul endroit (l'antre du pylore) et pour une seule voie d'administration (gavage). Chez la souris gavée, le polyéthylèneglycol 400 (PEG 400) a été utilisé comme excipient. On a rapporté que le PEG 400 irritait le tube digestif et qu'il potentialisait l'activité des médicaments. La préparation clinique contenue dans le vaporisateur nasal ne renferme pas de PEG. Les modifications hyperplasiques et néoplasiques observées dans l'estomac des souris doivent être vues comme le résultat de la réponse à l'action irritante. Les modifications néoplasiques bénignes notées dans l'antre du pylore ne sont pas susceptibles de poser un problème d'innocuité chez l'humain.

Dans l'étude sur l'action carcinogène du ciclésonide chez le rat, les doses inhalées administrées en une heure au moyen d'un aérosol-doseur étaient de 14, 34,9 et 89,3 mcg/kg/jour chez le mâle et de 16,2, 40,4 et 103,6 mcg/kg/jour chez la femelle. Après 2 ans d'exposition quotidienne, les résultats de l'étude sur l'action carcinogène de l'inhalation chez le rat indiquent l'absence de potentiel tumorigène dans le cas du ciclésonide pour inhalation.

Reproduction et tératologie

Chez le rat, aucun effet sur la fertilité, le développement embryofœtal ou les résultats des études prénatales et postnatales n'a été observé, à l'exception d'une perte ou d'un gain pondéral chez les animaux recevant 300 mcg/kg/jour et 900 mcg/kg/jour par voie orale (toutes les études ont été menées avec des doses de 100, 300 et 900 mcg/kg/jour). Chez le lapin, des effets embryotoxiques (diminution du poids de la portée, ossification incomplète) et tératogènes (division du voile du palais, courbure des pattes, fontanelle large, peau parcheminée) ont été observés à des doses variant de 5 à 100 mcg/kg/jour administrées par voie sous-cutanée. Les effets du ciclésonide observés chez le lapin sont les mêmes que ceux signalés dans le cas des autres glucocorticostéroïdes. Chez le lapin, la dose sans effet observable a été établie à 25 mcg/kg/jour dans le cas de la toxicité maternelle et à 1 mcg/kg/jour dans celui du développement embryofœtal.

RÉFÉRENCES

1. Nave R, Bethke TD, van Marle SP, Zech K. Pharmacokinetics of [14C] ciclesonide after oral and intravenous administration to healthy subjects. Clin Pharmacokinet 2004; 43(7): 479-486.

2. Nave R, Drollman A, Steinijans VW, Zech K, Bethke TD. Lack of pharmacokinetic drug-drug interaction between ciclesonide and erythromycin. Int J of Clin Pharmacol Ther 2005; 43(6): 264-270.

3. Nave R, Meyer W, Fuhst R, Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide. Pulm Pharmacol Ther 2005; 18 (2005) 390-396.

4. Ratner P, Darken P, Wingertzahn M, Shah T. Ciclesonide and beclomethasone dipropionate coadministration: effect on cortisol in perennial allergic rhinitis. J Asthma 2007; 44:629-633

5. Rohatagi S, Arya V, Zech K, Nave R, Hochhaus G, Jensen BK, Barrett JS. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide. J Clin Pharmacol 2003; 43: 365-378.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

[Pr]OMNARIS®
(ciclésonide en vaporisateur nasal)

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT
Le présent dépliantconstitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de OMNARIS® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de OMNARIS®. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Raisons médicament :
OMNARIS® est un corticostéroïde utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour soulager les symptômes du rhume des foins [rhinite allergique saisonnière (RAS)] ou d'autres allergies se manifestant toute l'année [rhinite allergique perannuelle (RAP)], y compris la congestion nasale, l'écoulement nasal, les démangeaisons et les éternuements.

Effetc de ce médicament :
OMNARIS® est un médicament administré dans le nez. Lorsqu'il est utilisé en respectant le mode d'emploi, OMNARIS® peut aider à soulager la congestion nasale (le nez bouché), l'écoulement nasal, les démangeaisons et les éternuements. Il diminue l'inflammation de la membrane qui tapisse le nez et les voies nasales.

Les effets thérapeutiques des corticostéroïdes comme OMNARIS® ne sont pas immédiats. Ce médicament peut mettre quelques jours avant d'agir. Il est très important que vous l'utilisiez régulièrement. N'arrêtez pas le traitement même si vous vous sentez mieux, à moins que votre médecin ne vous ait dit de le faire.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce
N'utilisez pas ce médicament :

- si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de OMNARIS®;
- si vous avez une infection nasale non traitée (c'est-à-dire un écoulement nasal jaune ou vert);
- si vous avez subi dernièrement une intervention ou des blessures au nez. On pourrait vous demander d'attendre que votre nez soit guéri avant d'utiliser OMNARIS®.

Ingrédient médicinal :
Ciclésonide

Ingrédients non médicinaux importants :
OMNARIS® contient de l'EDTA de disodium, de l'acide chlorhydrique, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de la cellulose microcristalline et de la carboxyméthylcellulose sodique, du sorbate de potassium et de l'eau purifiée.

Formes posologiques:
OMNARIS® est disponible en flacon muni d'une pompe doseuse manuelle. Chaque vaporisation libère une dose prémesurée de 50 microgrammes de OMNARIS®.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser OMNARIS®, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- de tous les troubles de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé;
- de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous avez déjà dû interrompre la prise d'un autre médicament contre le rhume des foins ou d'autres allergies en raison d'allergies ou d'autres troubles;
- si vous avez des antécédents d'infections tuberculeuses;
- si vous avez des plaies dans le nez;
- si vous avez une infection (fongique, bactérienne ou virale);
- si vous êtes atteint(e) d'herpès oculaire (œil infecté par le virus de l'herpès);
- si vous prenez d'autres corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation;
- si vous prenez des médicaments ayant un effet suppresseur sur le système immunitaire;
- si vous êtes enceinte, projetez de le devenir ou si vous allaitez. Ne prenez pas ce médicament durant la grossesse ou l'allaitement sans en avoir discuté préalablement avec votre médecin.

INTERACTIONS INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez du kétoconazole, de l'itraconazole, du ritonavir ou du nelfinavir. Ces médicaments sont susceptibles d'interagir avec OMNARIS®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin déterminera la posologie de OMNARIS® qui vous convient.
Votre médecin ou votre pharmacien vous a expliqué quand et comment prendre OMNARIS®. Suivez ses directives à la lettre, car il se peut qu'elles diffèrent de l'information fournie dans ce dépliant.

OMNARIS® doit être pris une fois par jour.

Dose habituelle :
Adultes et adolescents de 12 ans et plus : La dose recommandée est de 2 vaporisations dans chaque narine une fois par jour (dose quotidienne totale de 200 microgrammes).

La dose quotidienne maximale totale ne doit pas dépasser 2 vaporisations dans chaque narine (200 microgrammes par jour).

OMNARIS® n'est pas approuvé actuellement pour traiter les patients âgés de moins de 12 ans.

Comment utiliser OMNARIS® de façon appropriée :

Préparation avant l'utilisation :

1. Retirez OMNARIS® de son sachet inviolable en papier d'aluminium et inscrivez la date d'ouverture sur l'autocollant prévu à cette fin. Détachez cet autocollant et collez-le sur votre vaporisateur nasal. Il est important de jeter le vaporisateur 4 mois après cette date.

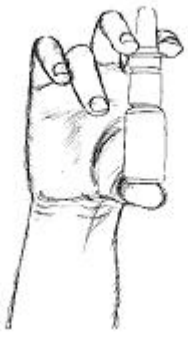
2. Agitez doucement le vaporisateur et déclenchez la pompe en pressant huit fois sur les épaules de l'applicateur. Lisez attentivement toutes les instructions et utilisez le vaporisateur en respectant scrupuleusement le mode d'emploi. Si le vaporisateur est inutilisé pendant ~~6~~4 jours consécutifs ou plus, redéclenchez la pompe en vaporisant une fois ou jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse. En plus des 120 doses, le flacon contient suffisamment de médicament pour vous permettre de déclencher et de redéclencher la pompe.

Utilisation du vaporisateur :

1. Au besoin, mouchez-vous pour nettoyer vos narines.

2. Agitez doucement le flacon et retirez le capuchon.

3. Tenez le flacon fermement en plaçant votre index et votre majeur de chaque côté de l'embout tout en soutenant la base du flacon avec votre pouce (figure 1).



4. Insérez l'embout dans une narine et bouchez l'autre avec un doigt (figure 2).

5. Inclinez légèrement la tête vers l'avant et, tout en maintenant le flacon à la verticale, pressez rapidement et fermement sur la pompe en inspirant par le nez (figure 3).
Évitez de vous vaporiser le médicament dans les yeux ou directement sur la cloison des fosses nasales.

6. Si vous avez besoin d'une deuxième vaporisation dans cette narine, recommencez les étapes 3 à 5. Recommencez les étapes 3 à 6 pour l'autre narine.

Instructions de nettoyage de l'applicateur :

Après l'utilisation quotidienne de votre vaporisateur nasal, essuyez l'embout de l'applicateur à l'aide d'un chiffon propre et remettez le capuchon.

Une fois par semaine, ou chaque fois que l'applicateur se bouche, suivez les instructions de nettoyage suivantes **(n'essayez pas de dégager le minuscule orifice du vaporisateur à l'aide d'une aiguille ou de tout autre objet pointu)** :

1. Retirez le capuchon et tirez délicatement vers le haut pour libérer l'applicateur nasal.
2. Lavez le capuchon et l'applicateur à l'eau tiède.
3. Essuyez puis remettez l'applicateur nasal.
4. Déclenchez l'applicateur en vaporisant une fois ou jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse.
5. Remettez le capuchon.

Comment savoir si votre vaporisateur nasal est vide :

Vous pouvez voir la quantité de produit qui reste par une fenêtre située sur le vaporisateur. Jetez le vaporisateur après 120 vaporisations ou 4 mois après l'ouverture du sachet en papier d'aluminium, selon la première éventualité.

Surdose :
Si vous prenez accidentellement une dose supérieure à la dose quotidienne maximale recommandée, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre professionnel de la santé.

Dose oubliée :
Il est très important d'utiliser OMNARIS® régulièrement. Si vous oubliez une dose, vous devez prendre la prochaine dose au moment habituel. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, OMNARIS® peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Les effets secondaires qui peuvent se manifester à la suite de l'utilisation de corticostéroïdes en vaporisateur nasal, y compris OMNARIS®, sont les maux de tête, les saignements de nez ainsi qu'une irritation ou une sensation de brûlure dans le nez.
Si l'un d'eux devient gênant, consultez votre médecin. Si vous remarquez tout symptôme inhabituel ou inattendu durant votre traitement à OMNARIS®, communiquez avec votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise de OMNARIS®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MEDICAMENT

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C). Ne pas congeler.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Si vous présentez un effet indésirable en prenant OMNARIS[MC], veuillez communiquer avec votre médecin.

Les événements indésirables peuvent être signalés au Service d'information médicale et de pharmacovigilance de Nycomed, au :

1-866-295-4636

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance par les moyens suivants :

par téléphone (sans frais) : 866-234-2345
par télécopieur (sans frais) : 866-678-6789
en ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par la poste :
Bureau national de Canada Vigilance
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Tunney's Pasture, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Canada Vigilance, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé à l'adresse suivante :
http://www.takedacanada.com
ou en communiquant avec le promoteur, Takeda Canada Inc., au 1-866-295-4636

Takeda Canada Inc. a rédigé ce feuillet.

Dernière révision : 2 janvier 2013